

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 816 843**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
(21) N° d'enregistrement national : **00 15098**

(51) Int Cl⁷ : **A 61 K 35/78**, A 61 K 31/05, 31/235, 7/48, A 61 P 17/
08, 17/10, 17/14, 17/00, A 23 L 1/29

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 23.11.00.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : ACTICHEM Société anonyme — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.05.02 Bulletin 02/21.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(72) Inventeur(s) : IZARD JEAN CLAUDE et FOURNE-
RON JEAN DOMINIQUE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) INHIBITEURS DE L'ENZYME 5 ALPHA-REDUCTASE.

(57) L'invention concerne des inhibiteurs de l'enzyme 5-al-
pha-réductase. Ces inhibiteurs sont élaborés à partir du res-
vératrol et de dérivés du résveratrol. Applications à la
fabrication et à l'utilisation de compositions pharmaceuti-
ques, cosmétiques et alimentaires destinées à prévenir et à
traiter des affections liées à un taux de dihydrotestostérone
trop important, telles que l'acné, la peau grasse, la dermite
séborrhéique, l'hirsutisme, l'alopécie et l'adénome prostati-
que.

FR 2 816 843 - A1



Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase

L'invention a pour objet des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase, et
5 leurs applications dans la prévention et le traitement d'affections liées à un taux de dihydrotestostérone trop important, telles que l'acné, la peau grasse, la dermite séborrhéique, l'hirsutisme, l'alopécie et l'adénome prostatique.

La peau et en particulier l'appareil pilo-sébacée et les tissus génitaux dont la prostate possèdent de nombreux récepteurs androgéniques. Il est bien connu
10 que la dihydrotestostérone qui est une molécule androgénique joue un rôle important dans les affections liées à la production de sébum par les glandes sébacées telles que l'acné, la peau grasse, la dermite séborrhéique et l'alopécie. Il est aussi bien connu que la dihydrotestostérone est la principale cause de l'hirsutisme et de l'adénome prostatique ou hypertrophie de la prostate.

15 La dihydrotestostérone est produite par la réduction de la testostérone par l'enzyme 5-alpha-réductase. Deux isoenzymes 5-alpha-réductase stéroïdes ont été déterminées: l'isoenzyme 5-alpha-réductase stéroïde de type 1 à 259 acides aminés et l'isoenzyme 5-alpha-réductase stéroïde de type 2 à 254 acides aminés. L'isoenzyme 5-alpha-réductase de type 1 est présente dans tous les tissus où la
20 5-alpha-réductase est exprimée et est la forme dominante dans les glandes sébacées et les cellules de la papille dermique folliculaire. L'isoenzyme 5-alpha-réductase de type 2 est la forme dominante dans les tissus génitaux, et est fortement exprimée par les fibroblastes prostatiques.

Au niveau de la peau, l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase, permet la
25 transformation de la testostérone en dihydrotestostérone, laquelle active la production de sébum par les cellules des glandes sébacées, et peut activer la croissance des poils dans certaines zones.

Dans les zones de la peau qui ont beaucoup de cellules sébacées comportant de nombreux récepteurs à la dihydrotestostérone, aussitôt que le taux
30 de testostérone circulante est fort et que le taux de 5-alpha-réductase local est suffisant, on constate un important flux de sébum. On a alors affaire au syndrome de séborrhée se traduisant par l'aspect de peau grasse, pouvant évoluer en fonction du terrain, vers une dermite séborrhéique quand il y a multiplication de germes du type Pityrosporun ovale, vers une acné quand il y a hyperkératose du

conduit pilo-sébacé (formation de comédons ouverts puis fermés) et infection par les bactéries du type Propioni bacterium acnes et Staphylococcus epidermidis (formation de papules, pustules et nodules inflammatoires), ou bien vers l'alopecie hormono-dépendante quand cela se situe dans le cuir chevelu.

5 De plus, un excès de dihydrotestostérone peut provoquer de l'hirsutisme dans certaines zones chez des sujets féminins localement déficitaires en hormones féminines ou ayant des follicules pilo-sébacées très réceptifs à la dihydrotestostérone.

Il est bien connu des cosmétologues que l'utilisation d'inhibiteurs de
10 l'enzyme 5-alpha-réductase, conduit à limiter la production de la dihydrotestostérone à partir de la testostérone et par-là, à limiter la production du sébum, sur la peau et le cuir chevelu. Cette méthode est couramment utilisée en dermo-cosmétique pour diminuer l'aspect de peau grasse, lutter contre la dermite séborrhéique, l'acné et les formes d'alopecie hormono-dépendantes. De même,
15 les inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase sont aussi utilisés pour prévenir et traiter l'hirsutisme et l'adénome prostatique.

Des agents anti-androgènes inhibant l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase ont été développés. Le plus significatif est le finastéride qui est principalement utilisé dans des compositions pharmaceutiques pour le traitement
20 de l'adénome prostatique. L'acétate de cyprotérone est utilisé comme médicament pour lutter contre l'hirsutisme et l'acné. En cosmétique, de nombreux extraits naturels ayant un activité anti-androgénique ont été développés. On peut citer les insaponifiables de courge, les extraits de réglisse, de Saw Palmetto ou Sabal, de pivoine, d'ortie, les sels de zinc. L'activité de ces produits n'est cependant pas satisfaisante et les cosmétologues sont toujours à la recherche d'inhibiteurs de
25 l'enzyme 5-alpha-réductase plus performants.

De manière surprenante et inattendue, la demanderesse a découvert que le resvératrol et les dérivés du resvératrol, présentent la particularité d'inhiber l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase.

30 Dans l'art antérieur, le resvératrol et ses oligomères ont été décrits pour leurs activités comme agent anti-oxydant, anti-fongique, anti-inflammatoire, anticancéreux, dépigmentant, antagoniste du récepteur des arylhydrocarbures. Mais leur capacité à inhiber l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase dans des cellules de la peau n'a jamais été décrite à ce jour.

L'invention a donc pour objet des nouveaux inhibiteurs de l'activité de la 5-alpha-réductase élaborés à partir de resvératrol et de dérivés du resvératrol.

Le resvératrol ou 3,4,5'-trihydroxystilbène peut être sous la forme cis ou trans.

5 Le terme dérivés du resvératrol recouvre aussi bien les oligomères du resvératrol, que les glycosides et les esters du resvératrol et des oligomères du resvératrol.

10 Sans que cette liste soit limitative, les oligomères du resvératrol représentent notamment, l'epsilon-viniférine sous la forme cis et trans et l'alpha-viniférine.

De même, les glycosides du resvératrol et des oligomères du resvératrol représentent notamment les glucosides, les galactosides, les fructosides.

15 Les esters du resvératrol et des oligomères du resvératrol représentent les composés qui comportent au moins un groupement ester de formule -O-CO-X, X étant soit un atome d'hydrogène, soit une chaîne carbonée ayant au moins un atome de carbone, linéaire ou ramifiée, pouvant comporter au moins un groupement hydroxyle et pouvant comporter une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées ou non conjuguées et de stéréochimie cis ou trans.

20 Sans que cette liste soit limitative, -O-CO-X représente notamment un radical d'acide formique, acétique, propionique, butyrique, valérique, hexanoïque, sorbique, laurique, palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolénique, arachidonique, éicosapentanoïque, docosahéxaénoïque, rétinoïque, glycolique, lactique, salicylique.

25 Le resvératrol, ses oligomères et les dérivés glucosylés et acétylés du resvératrol et des oligomères du resvératrol se retrouvent à l'état naturel dans différentes classes de végétaux et particulièrement la vigne.

Selon l'invention, le resvératrol et les dérivés du resvératrol peuvent être utilisés seuls ou en mélange, être d'origine naturelle ou synthétique, et être les constituants d'un extrait végétal.

30 L'invention concerne aussi les extraits végétaux contenant du resvératrol et/ou un dérivé du resvératrol. Sans que cette liste soit limitative, on peut citer, les extraits de vin, les extraits de la vigne *Vitis Vinifera*, les extraits de sarments de vigne, les extraits de *Polygonum cuspidatum*, de *Polygonum multiflorum*, de *Cassia quinquangulata Rich*, de *Shorea hemsleyana*, de *Caragna chamlagu*, de

Carex humilis, de Cyphostemma crotalariaeoides, de Hopea parviflora, de Iris clakei, de Sophora davidii, de Vatica rassak.

La présente invention concerne aussi l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase élaborés à partir de resvératrol et de dérivés du resvératrol pour limiter la production de dihydrotestostérone par réduction de la testostérone.

Ainsi, ces nouveaux inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase peuvent être utilisés pour la prévention et le traitement d'affections liées à un taux de dihydrotestostérone trop important.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation de ces nouveaux inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha réductase pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires.

Les compositions pharmaceutiques et alimentaires peuvent se présenter sous la forme de gélules, de capsules, de comprimés, de sirop ou de solution. Le resvératrol et les dérivés du resvératrol peuvent être utilisés seuls ou en mélange, et être mélangés avec un autre principe actif comme par exemple, la quercitine, la catéchine, l'épicatéchine, les extraits de pépins de raisin, d'écorces de pin, de thé vert ou de Ginko Biloba, la vitamine C, la vitamine E, avec un excipient comme la malto-dextrine, le lactose, et mis en solution dans de l'eau, de l'éthanol, du glycérol.

Les compositions cosmétiques peuvent se présenter sous la forme de crèmes, émulsions, lotions, gels, patchs, sticks, huiles, masques, fonds de teint, pâtes, poudres, savons, gels douche, bains moussants, shampoings, produits de rasage, dentifrices, produits de démaquillage, produits solaires.

Ces compositions cosmétiques objets de la présente invention, peuvent également contenir, en plus du resvératrol et de dérivés du resvératrol, des agents anti-microbiens comme le triclosan, le trichocarban, la chlorhexidine digluconate, l'undécylénate de zinc, le piroctone olamine, des agents absorbeurs de sébum comme le polymethyl méthacrylate, le kaolin, le nylon, le talc, des produits kératolytiques comme les acides glycolique, lactique et salicylique ou le rétinol, des agents anti-inflammatoires comme l'enoxolone, l'alcool batylique, des produits cicatrisants comme l'allantoïne, l'extrait de Centella asiatica ou de Mimosa tenuiflora, des produits anti-lipase comme l'acétate d'oleyle, des produits anti-oxydants et anti-radicalaires comme l'acide ascorbique pur ou ses dérivés, les

tocophérols, le glutathione, les flavonoïdes, ainsi que tout autre principe actif connu complémentaire et nécessaire au traitement envisagé.

Si la composition cosmétique est destinée à la protection solaire, elle peut également contenir en plus du resvératrol et des dérivés du resvératrol un ou plusieurs filtres solaires minéral ou organique comme par exemple l'oxyde de titane micronisé, l'oxyde de zinc micronisé, traités ou non en surface pour diminuer leur photoréactivité et améliorer leur étalement, l'octylméthoxycinnamate, l'oxybenzone, l'acide urocanique, le butyl methoxydibenzoyl methane, l'octocrylene, l'octyl triazole, le benzylidene camphre sulfonic acide, le methylbenzylidene camphre.

Selon la présente invention, la teneur en resvératrol et en dérivés du resvératrol dans les compositions pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires peut être comprise entre 0,001 % et 100 %, de préférence entre 0,05 % et 50 %.

La présente invention concerne aussi l'utilisation de ces compositions pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires contenant du resvératrol et des dérivés du resvératrol, pour la prévention ou le traitement d'affections liées à un taux de dihydrotestostérone trop important. Ces compositions peuvent en particulier être utilisées pour prévenir et traiter des affections telles que : la peau grasse, la dermite séborrhéique, l'acné, l'alopécie, l'hirsutisme et l'adénome prostatique.

Divers modes particuliers de réalisation de l'invention sont décrits en détails dans les exemples suivants.

Cette description ci-après n'est en aucun cas limitative.

Exemple 1 : Capacité du resvératrol et des dérivés du resvératrol à inhiber l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase.

Le principe de ce test *in vitro* est le suivant. En présence de 5-alpha-réductase, la testostérone est transformée principalement en dihydrotestostérone. Si l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase est inhibée, la voie secondaire du métabolisme de la testostérone devient prépondérante : l'enzyme 17-HSD transforme alors la testostérone en 4-androstène-3,17-dione. Le dosage des métabolites permet donc de déterminer l'activité et/ou l'inhibition de l'enzyme 5-alpha-réductase.

Les essais sont réalisés sur des fibroblastes isolés de dermes humains. Les cellules sont cultivées jusqu'au 3^{ème} passage, à confluence. Le milieu de culture est constitué de MEM/M199, en présence de pénicilline (50 UI/ml), streptomycin (50 µg/ml), du bicarbonate de sodium (0.22 %) et de 5 sérum de veau fœtal (10 %). On élimine le milieu de culture des fibroblastes confluents, et on fait une pré-incubation des fibroblastes confluents pendant 2 heures dans le milieu de culture, avec les produits à tester. Les produits à tester : resvératrol, epsilon-viniférine, extrait de sarments de vigne VINEATROL, titrant 20 % en resvératrol et 25 % en epsilon-viniférine sont dissous dans de l'éthanol. La 10 concentration finale en éthanol dans les milieux de culture est ajustée à 0.5%. Les produits sont testés aux concentrations de 1, 10 et 50 µg/ml .

Les fibroblastes sont ensuite incubés pendant 22 heures à 37°C dans une atmosphère à 5% de CO₂, en présence du produit à tester et du milieu de culture additionné de testostérone tritiée (4 µM). Des cultures témoins sont menées en 15 parallèle avec le milieu de culture additionné de testostérone, avec 0.5% d'éthanol.

Les fibroblastes sont lysés aux ultrasons. Le broyat est extrait au dichlorométhane. Après évaporation, le résidu sec est repris dans du méthanol et déposé sur des plaques de silica gel. Les standards non radiomarqués de 20 testostérone, dihydrotestostérone et androstendione sont déposés sur chaque plaque. L'élution se fait avec un mélange dichlorométhane/éther(7/3).

L'analyse des plaques se fait avec un analyseur de radioactivité du type Bethold TLC. Les standards sont révélés en vaporisant les plaques avec une solution d'acide sulfurique à 5% puis les plaques sont chauffées à 100°C pendant 25 10 minutes. La comparaison des Rf des standards avec ceux de métabolites radiomarqués permet de localiser ces métabolites et de calculer le pourcentage de testostérone transformée en dihydrotestostérone en présence des produits à tester. La comparaison de ce pourcentage avec le pourcentage de testostérone transformée en dihydrotestostérone dans les cultures témoins permet de déduire 30 le pourcentage d'inhibition de la 5-alpha-réductase en présence des produits testés.

Afin de valider le test, le finastéride qui est l'inhibiteur de 5-alpha-réductase de référence, a été testé selon le même protocole. Les taux d'inhibition de l'activité de la 5-alpha-réductase obtenus pour des concentrations de 2,5 et 25 ng/ml de 5 finastéride dans le DMSO, sont respectivement de 32 % et 60 %.

Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau suivant.

Inhibition de l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase <i>(résultats exprimés en pourcentage d'inhibition)</i>			
Concentration	Resvératrol	Epsilon-viniférine	Extrait de sarments de vigne
1 µg/ml	9 %	15 %	10 %
10 µg/ml	20 %	32 %	25 %
50 µg/ml	60 %	72 %	66 %

10 Les résultats présentés ci-dessus montrent que le resvératrol et les dérivés du resvératrol inhibent de façon significative l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase. Cette activité est dose dépendante.

Exemple 2 : composition cosmétique pour le traitement de la peau grasse

15 On prépare la phase grasse suivante :

Glyceryl Stearate/PEG-100 Stearate (50/50)	5g
Alcool Cétylique	1,8g
Coco-Glycérides hydrogénés	5g
Palmitate de Cétyle	2g
Triglycerides Capryliques/Capriques	8g
Octyl Palmitate	8g

Tous ces constituants sont chauffés à 80°C et bien homogénéisés.

La phase aqueuse est constituée de :

	Eau purifiée Q.S.P.	100g
	Carbomer :	0,25g
5	Butylène Glycol :	5g
	Mélange conservateur :	0,45g

Les constituants sont solubilisés dans l'eau qui est chauffée à 80°C.

La phase grasse, est alors versée lentement sur la phase aqueuse sous forte agitation. L'émulsion huile dans eau se forme et on continue à émulsionner 15 minutes.

Ensuite, l'émulsion est refroidie lentement sous agitation modérée.

Quand la température atteint 40°C, on ajoute sous agitation modérée:

	Parfum	0,35g
Puis le mélange suivant :		
15	Ethoxydiglycol	6g
	Extrait de sarments de vigne VINEATROL	1g

On continue à mélanger doucement jusqu'à la température de 25°C.

20 Le résultat est une émulsion blanche, indiquée pour le traitement des peaux grasses.

Exemple 2 : Composition cosmétique pour le traitement de l'acné

25 On prépare la phase grasse de la façon suivante :

	Cetearyl Glucoside/Cetearyl Alcohol (20/80)	3g
	Isohexadecane	4g
	Stéarate d'isocétyle	4g
	Huile d'avocat	5g
30	Cire d'abeilles	2g
	Huile de silicone légère	1g

Tous ces constituants sont chauffés à 80°C et bien homogénéisés.

La phase aqueuse est composée de :

	Eau purifiée Q.S.P.	100g
	Gomme Xanthane	0,3g
	Sorbitol	3g
5	Glycérine	4g
	Methylparaben	0,25g
	Propylparaben	0,15g
	Bronopol	0,05g
	Glyceryl Polymethacrylate/Propylene Glycol	5g
10	Hyaluronate de sodium	0,1g

Les constituants sont solubilisés dans l'eau qui est chauffée à 80°C

La phase grasse, homogène et chauffée à 70°C, est versée lentement sur la phase aqueuse portée à la même température, sous agitation forte. L'agitation est maintenue pendant 10 minutes après la fin de l'introduction de la phase
15 grasse. L'émulsion huile dans eau se forme.

Ensuite, l'émulsion est refroidie sous agitation modérée.

Quand la température atteint 40°C, on ajoute sous agitation modérée:

	Parfum	0.45g
Puis le mélange suivant :		
20	Ethoxydiglycol	6g
	Extrait de sarments de vigne VINEATROL	2g

Après homogénéisation, l'émulsion est refroidie jusqu'à 30°C sous agitation lente.

25 On obtient une crème blanche très onctueuse, à phases lamellaires, qui peuvent faciliter la pénétration des principes actifs et une hydratation prolongée. Cette émulsion convient parfaitement au traitement de l'acné.

Exemple 3 : Lotion hydroalcoolique capillaire

30	On prépare la solution alcoolique suivante :	
	Alcool Ethylique 96 %	20g
	Extrait de sarment de vigne	2g

Par ailleurs on prépare la solution aqueuse suivante :

	Eau purifiée Q.S.P.	100g
	Carbomer	0,4g
5	Hydroxyde de sodium 10%, QS	pH 5,5
	Butylène Glycol	4g
	Polysiloxane-3	12g

Le carbomer est lentement dispersé dans l'eau et on agite jusqu'à dissolution complète. On neutralise ensuite à la soude et on homogénéise bien.

- 10 On ajoute ensuite lentement les autres ingrédients sous agitation modérée.

Quand le mélange est bien homogène, on ajoute la solution alcoolique et on homogénéise bien.

- On obtient ainsi une lotion capillaire pour le traitement de l'alopecie hormono-dépendante, à appliquer sur le cuir chevelu parfaitement nettoyé et
15 dégraissé.

Exemple 4 : Crème pour la dermite séborrhéique

On prépare la crème Huile/Eau suivante :

- 20 La phase grasse est constituée de :

	Sorbitan Palmitate	2,5g
	Polysorbate 40	4g
	Palmitate de Glycérine	5g
25	Palmitate de cétyle	4g
	Huile d'avocat	3g
	Huile de Bourrache	5g
	Tocophérol	0,05g
	Phenyl Dimethicone	2g

- 30

Cette phase grasse est chauffée à 70°C et bien homogénéisée.

Par ailleurs on prépare la phase aqueuse suivante :

	Eau purifiée Q.S.P.	100g
	Tetrasodium EDTA	0,05g
	Glycérine	3g
5	Sorbitol	2g
	Methylparaben	0,2g
	Propylparaben	0,15g
	Carbomer	0,25g
	Gomme Xanthane	0,2g
10	Piroctone Olamine	0,01g

Tous les ingrédients de la phase aqueuse sont dissous dans l'eau et l'ensemble est porté à 70°C.

- La phase grasse, homogène et chauffée à 70°C, est versée lentement sur la phase aqueuse portée à la même température, sous agitation assez vive.
- 15 L'agitation est maintenue pendant 10 minutes après la fin de l'introduction de la phase grasse. L'émulsion huile dans eau se forme.

Ensuite, l'émulsion est refroidie sous agitation modérée.

Quand la température atteint 40°C, on ajoute successivement sous agitation modérée:

20	Parfum :	0,25g
	Puis le mélange suivant :	
	Ethoxydiglycol	6g

Extrait de polygonum cuspidatum 5,5g

- 25 Après homogénéisation, l'émulsion est refroidie jusqu'à 30°C sous agitation lente. On obtient une crème onctueuse, au toucher très frais.

Exemple 5 : Composition alimentaire

- 30 Les gélules sont constituées avec les éléments suivants :

Extrait de sarments vigne VINEATROL	0,05g
Malto-dextrine	0,25 g

Ces gélules peuvent être utilisées en complément alimentaire pour la prévention et le traitement de l'acné, la dermite séborrhéique, la peau grasse, l'hirsutisme, l'alopécie, l'adénome prostatique.

5 Exemple 6 : Médicament pour le traitement de l'adénome prostatique

Gélule contenant :

Resvératrol pur	100mg
Lactose	100mg

10

Exemple 7 : Médicament pour le traitement de l'hirsutisme

Gélule contenant :

Triacétate de resvératrol pur	50mg
Lactose	150mg

REVENDICATIONS

1. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase, caractérisés en ce qu'ils sont élaborés à partir de resvératrol cis et trans et de dérivés du resvératrol, ces 5 dérivés étant les oligomères du resvératrol, les glycosides et les esters du resvératrol et des oligomères du resvératrol.
2. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon la revendication 1, caractérisés en ce que lesdits oligomères du resvératrol sont l'epsilon-viniférine cis et trans et l'alpha-viniférine.
- 10 3. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon la revendication 1, caractérisés en ce que lesdits esters sont les acétates de resvératrol et les acétates d'oligomères du resvératrol.
4. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon la revendication 1, caractérisés en ce que lesdits glycosides sont les glucosides de resvératrol et les 15 glucosides d'oligomères du resvératrol.
5. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que le resvératrol et lesdits dérivés du resvératrol sont les constituants d'un extrait végétal.
- 20 6. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon la revendication 5, caractérisés en ce que ledit extrait végétal est un extrait de la vigne.
7. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon la revendication 5, caractérisés en ce que le dit extrait végétal, est un extrait de sarments de vigne.
- 25 8. Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon la revendication 5, caractérisés en ce que le dit extrait végétal est un extrait de *Polygonum cuspidatum*, de *Polygonum multiflorum*, de *Cassia quinquangulata* Rich, de *Shorea hemsleyana*, de *Caragna chamlagu*, de *Carex humilis*, de *Cyphostemma crotalariaeoides*, de *Hopea parviflora*, de *Iris clarkei*, de *Sophora davidii*, de *Vatica rassak*.
- 30 9. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour limiter la production de dihydrotestostérone à partir de testostérone.
10. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la prévention et le traitement d'affections liées à un taux de dihydrotestostérone trop important.

11. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la fabrication de compositions pharmaceutiques, cosmétiques, et alimentaires destinées à la prévention et au traitement d'affections liées à un taux de dihydrotestostérone trop important.

5 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que lesdites compositions se présentent sous forme de gélules, capsules, comprimés, solution, sirop, spray, crème, shampooing, patch, stick ou lotion.

10 13. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que la teneur en resvératrol et en dérivés du resvératrol dans lesdites compositions est comprise entre 0.001 % et 100 %.

14. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, pour la prévention et le traitement de l'acné.

15 15. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, pour la prévention et le traitement de la peau grasse.

16. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase, selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, pour la prévention et le traitement de la dermite séborrhéique.

20 17. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase, selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, pour la prévention et le traitement de l'alopécie.

25 18. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase, selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, pour la prévention et le traitement de l'hirsutisme.

19. Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase, selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, pour la prévention et le traitement de l'adénome prostatique.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

2816843

N° d'enregistrement
nationalFA 595480
FR 0015098

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 778 337 A (INST NAT SANTE RECH MED) 12 novembre 1999 (1999-11-12) * revendications 2,5,18 *	1,4-16	A61K35/78 A61K31/05 A61K31/235 A61K7/48
X	FR 2 777 184 A (OREAL) 15 octobre 1999 (1999-10-15) * page 1, ligne 1 - ligne 6 * * page 4, ligne 33 - page 5, ligne 4 * * page 7, ligne 35 - ligne 36 * * revendications 8,9,13 *	1,5-16	A61P17/08 A61P17/10 A61P17/14 A61P17/00 A23L1/29
X	US 6 022 901 A (GOODMAN DAVID WILLIAM) 8 février 2000 (2000-02-08) * colonne 1, ligne 25 - colonne 2, ligne 65 * * colonne 3, ligne 9 - ligne 17 * * revendications 4-10 *	1,4-7	
X	EP 0 773 020 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 14 mai 1997 (1997-05-14) * colonne 1, ligne 28 - ligne 37 *	1,5-8	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
X	WO 99 59561 A (HENSLEY KENNETH L ;FLOYD ROBERT A (US); OKLAHOMA MED RES FOUND (US) 25 novembre 1999 (1999-11-25) * page 2, alinéa 3 * * page 4, ligne 1 - ligne 3 *	1,5-8	
X	WO 00 56279 A (COLLINGTON ERIC WILLIAM ;PFIZER (US)) 28 septembre 2000 (2000-09-28) * revendications 1,3,25 *	1,5-16	A61K
X	US 6 072 103 A (WU GUSUI ET AL) 6 juin 2000 (2000-06-06) * colonne 1, ligne 40 - ligne 48 *	1,2,5-8	

2

Date d'achèvement de la recherche

18 juillet 2001

Examinateur

Bonzano, C

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES

- X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgarion non-écrite
P : document intercalaire

- T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons
& : membre de la même famille, document correspondant

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande
FA 595480
FR 0015098

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-16

Inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha réductase tels que le resvératrol et leurs utilisation pour traiter acné, problèmes de peau grasse et dermatite séborrhéique.

2. revendications: 17,18

Utilisations de ces inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha réductase pour traiter alopécie et hirsutisme.

3. revendication : 19

Utilisations de ces inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha réductase pour traiter l'adénome prostatique.

La première invention a été recherchée.

Le problème à résoudre par la présente demande consiste à trouver des utilisations thérapeutiques pour le resvératrol et ses dérivés. La solution présentée dans les revendications 1-19 consiste en proposer son utilisation pour traiter:

1. acné, problèmes de peau grasse et dermatite séborrhéique
2. alopécie et hirsutisme
3. adénome prostatique.

Ces utilisations en thérapie n'ont que la structure de la resvératrol comme éléments technique en commun. Les premiers documents du rapport de recherche, FR2778337 et FR2777184 décrivent l'utilisation en thérapie du resvératrol pour traiter l'acné. L'idée d'utiliser le resvératrol en thérapie est donc déjà connue dans l'art antérieur. La présente demande, alors, manque d'unité d'invention.

Dans la présente demande il n'y a pas d'autre élément technique pouvant être considéré comme "élément technique particulier" établissant une relation technique entre les différentes inventions revendiquées. Comme la recherche des autres sujets de la présente demande aurait nécessité un effort de recherche supplémentaire majeur, seul le premier sujet a été recherché.

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande
FA 595480
FR 0015098

Bien que les revendications 9-16 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:
aucune

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-16

Raison:

Les revendications 1,3-16 présentes ont trait à un composé défini en faisant référence à une propriété pharmacologique, à savoir l'activité d'inhibiteur de l'enzyme 5-alpha-réductase et aux paramètres suivants: dérivé du resveratrol, oligomères de resvératrol, glycosides et esters de resvératrol, constituant d'un extrait végétal. Les revendications 9-13 ont trait à applications thérapeutiques qui ne sont pas bien définies, à savoir "limiter la production de dihydrotestostérone à partir de testostérone", "traiter affections liées à un taux de dihydrotestostérone trop important".

Les revendications couvrent tous les composés présentant ces caractéristiques ou propriétés, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 612-6 CPI et/ou un exposé au sens de l'Article 612-5 CPI que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le composé au moyen de son profil pharmacologique. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche pour la première invention n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés complètement définis structurellement dans les revendications et les exemples, ainsi que les extraits comme défini dans les revendications 7 et 8, pour traiter les affections citées dans les revendications 14-16.